

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N°

96

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RAMES CHRISTIAN

né le 25.9.1937 à Morhange (Moselle) - A.E.H.P

Présentée et soutenue publiquement

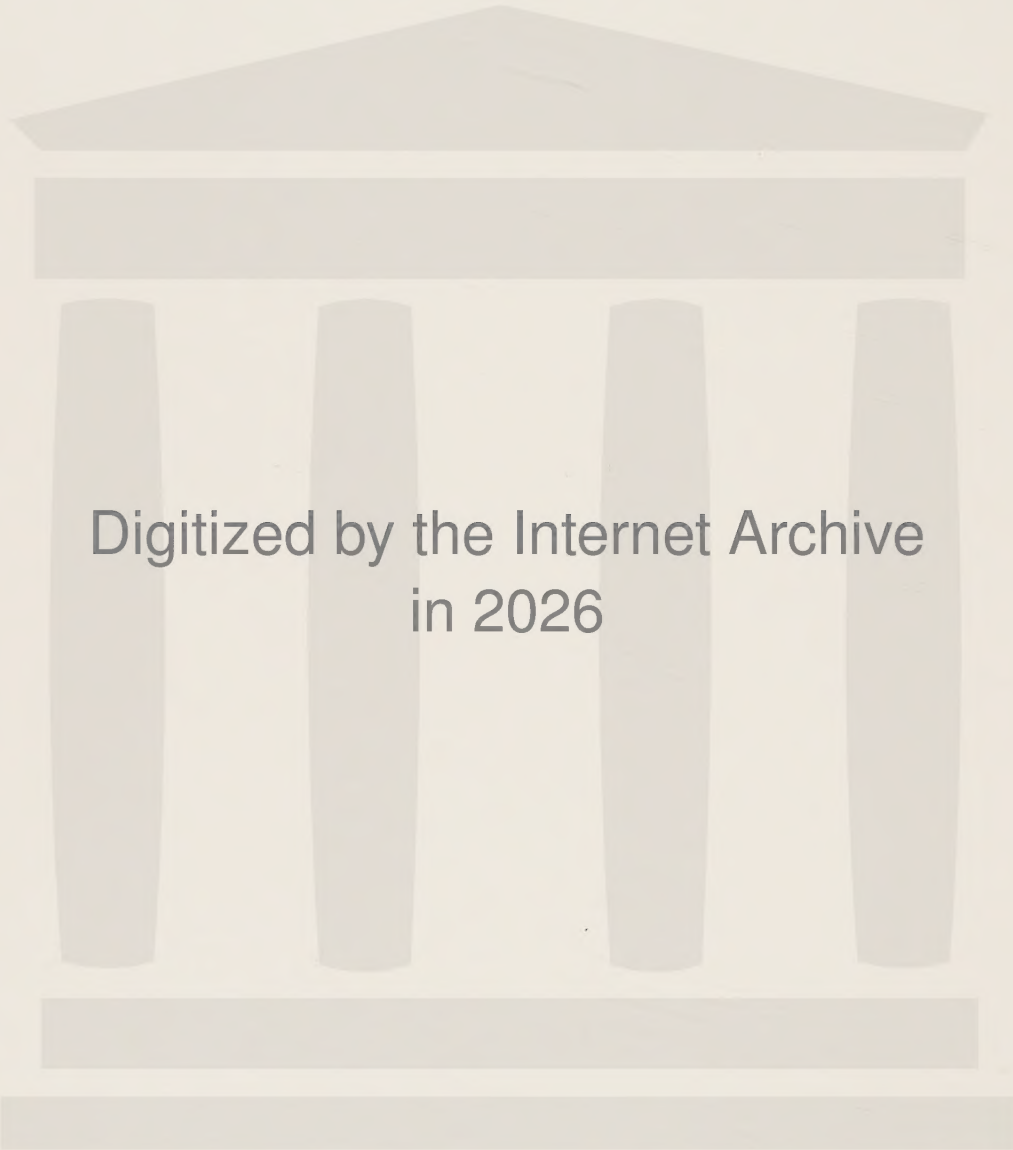
le

1969

DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE

SES DIFFICULTES - SON INTERET - SES APPLICATIONS

Président : M.R. BASTIN , Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0028

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RAMES CHRISTIAN

né le 25.9.1937 à Morhange (Moselle) - A.E.H.P

Présentée et soutenue publiquement

le



1969

DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE

SES DIFFICULTES - SON INTERET - SES APPLICATIONS

Président : M.R. BASTIN , Professeur

FACULTY OF MEDICINE THE HALLS

1885

THESE

1885

DOCTORAT EN MEDICINE

(1885)

1885

RAMES CHRISTIAN

no 18 25 2 1885 a Medicine (Dissertation)

Examen de médecine

1885



DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE

DES DIPLOMES - SON TITRE - SES APPLICATIONS

Présenté à la Faculté de Médecine

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.),
Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.),
Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.),
Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.),
Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.),
Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.),
Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur
Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.),
Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.),
Verne (J.).

DOYENGeorges BROUET

1er ASSESSEUR.....Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR.....Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)

MM.

Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - 	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- - 	DESGREZ (P.)
- - 	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
- - 	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F.)
- - 	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - 	DJOURNO (A.)
- - 	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - 	GOUGEROT (L.)
- - 	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - 	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)

MM.

Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)

		MM.
Hygiène et Médecine préventive		BOYER (J.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie		DEROBERT (L.)
Pathologie exotique		BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale		BUGE (A.)
-	-	BRICAIRE (H.)
-	-	CORNET (A.)
-	-	HOUSSET (E.)
-	-	LAROCHE (Cl.)
	à titre personnel	AZERAD (E.)
	-	BOUR (H.)
	-	BROCARD (H.)
	-	CAROLI (J.)
	-	FACQUET (J.)
	-	LAMBLING (A.)
	-	LAUNAY (Cl.)
	-	PAYET (M.)
	-	PERRAULT (M.)
	-	SIGUIER (F.)
	-	WORMS (R.)
	-	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales		MAURICE (P.)
Thérapeutique		LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée		MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
--	--------------

	MM.
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)... à titre personnel	MOLLARET (P.) BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).....	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)
- - -	BOUSSER (J.)
- - -	DREYFUS (B.)

M.

	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	BARIETY (H.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine.....	BOUDIN (G.)
	(-	CONTE (M.)
	(-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....		JUSTIN-BESANCON (I.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales		
(Antoine-Chantin).....		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière).....		BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)		RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie		
(Bichat).....		DEBRAY (Ch.)
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et		
des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHET (G.)
- -		CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)....		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).		MOZZICONACCI (P.)

	MM.
Clinique médicale infantile et de pédiatrie	
sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiâtrie et de puériculture	
(Saint-Vincent-de-Paul).....	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance	
(Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
- - 	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
- 	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - 	TUBIANA (M.)
- - 	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	
(Cochin).....	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière).....	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal).....	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

	MM.
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..	MONSAINGEON (A.)
Chaires de Cliniques :	
Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker).....	REDON (H.)
à titre personnel.....	BREHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-I.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	
(Vaugirard).....	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	
(Broussais).....	POILLEUX (F.)

Séméiologie et clinique chirurgicales	MM.
(Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et	
traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et	
traumatologique (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et	
traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique	
(Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	
(Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES
	(Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	
(Port Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)

III.

Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ALBOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
- -	GONNARD (P.)
- -	NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.)
-	BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.)
-	CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL (P.)
-	HADENGUE (A.)
-	FOURNIER (E.)

MM.

Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
- -	GREMY (F.)
- -	PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.)
-	GIRARD (Fr.)
-	HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
-------------------------------	------------------------

E.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire Général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la (

Bibliothèque (

Conservateur du Musée d'Histoire de (M. le Dr. HAHN (A.)

la Médecine (

Conservateurs Mme FORGET (F.)

..... Melles DUMAITRE (P.)

LAURENT (H.)

LE NOIR (G.)

Bibliothécaires Mme CONTET (J.)

..... Mlles DUROZOY (M.-F.)

ROBERGE (D.)

LE QUANG LINH (G.)

REUGE (M.)

A MA FEMME

Pour qui ce travail est l'aboutissement de
longues années d'une patiente tendresse

A MES PARENTS ET BEAUX PARENTS

Dont le soutien attentif m'a toujours été précieux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BASTIN

Qui nous a fait l'honneur de présider ce jury de thèse
Dont l'enseignement et l'amicale compréhension lui
assurent ma très respectueuse gratitude

A TOUS MES MAITRES D'EXTERNAT ET DE FACULTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ RIFFAT

Qui a bien voulu nous autoriser à faire état de
ses travaux

Qu'il en soit vivement remercié

ainsi que MESSIEURS LES DOCTEURS NICOLAS et PEYRON

Pour la part qu'ils ont prise dans cette étude

A L'INSTITUT MERIEUX

Pour l'aide efficace et la documentation qu'il nous a
si aimablement prodiguées

DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE

Ses difficultés - son intérêt

ses applications

. . . .

DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE

Ses difficultés - son intérêt ses applications

INTRODUCTION

Chaque période de l'histoire du monde a eu ses grandes maladies, dont les symptômes et la gravité d'évolution impressionnaient les hommes, autant qu'ils stimulaient les efforts des médecins pour y parer. Notre époque, malgré les progrès accomplis, n'échappe pas à cette règle.

Mais à côté de ces atteintes redoutées et redoutables, il en est auxquelles l'opinion générale n'est guère sensibilisée, soit du fait de leur relative rareté, ou de la discrétion de leurs symptômes, soit paradoxalement à cause de leur fréquence et de leur banalité.

La grippe est incontestablement parmi ces dernières. Et elle est à ce point "passée dans les mœurs" que le public rassemble sous cette étiquette de grippe tout ce qui lui ressemble peu ou prou : "rhume", coryza, céphalées banales, atteintes variées du tractus respiratoire supérieur ou inférieur. Il est d'ailleurs vrai que le virus grippal en est souvent le responsable.

On voit par là que la "vox populi" fait de la grippe quelque chose de négligeable. Ceci se vérifie dans la plupart des cas.

...

Pourtant la grippe reste le sujet de plusieurs préoccupations :

1. le virus grippal, sur lequel nos connaissances s'affermissent peu à peu, présente des particularités antigéniques et épidémiologiques qui ne sont pas encore toutes précisées. Il reste en conséquence un terrain de recherche de choix.
2. Plus concrètement, la mortalité grippale, normalement faible, peut s'élever à des taux alarmants, à l'occasion des grandes pandémies : on se souvient que celle de 1918 a tué en quelques mois 22 millions d'individus, soit plus que la totalité des morts de la première guerre mondiale, et que celle de 1957, quoique moins sévère, a fait aussi bon nombre de victimes. Mais les épidémies, plus circonscrites, frappent fatalement elles aussi certaines couches vulnérables de la population.
3. La morbidité grippale, enfin, pose de façon quasi permanente un réel problème économique par l'absentéisme qu'elle provoque chez les travailleurs de toutes catégories.

On voit ainsi que la grippe a des "dimensions" pathologiques et sociales notablement plus importantes que celles que lui donne le "bon sens populaire".

Les moyens de défense dont nous disposons sont de deux ordres :

1. Curatifs, et l'on sait à quel point le traitement d'une grippe décl.

est aléatoire dans son efficacité réelle. Si un tel traitement suffit dans la plupart des cas, il n'empêche cependant pas la survenue d'un certain nombre de complications assez graves pour compromettre le pronostic vital chez des malades moins résistants.

2. Prophylactiques, et les résultats nous semblent ici d'une toute autre portée. Mais comme le disait en 1960 Jonas E. Salk en parlant de cette prévention "la connaissance que nous avons du contrôle de la grippe dépasse de loin l'application que nous faisons de cette connaissance".

Nous voudrions donc tenter, après avoir précisé l'incidence de la grippe du point de vue pathologique et socio-économique, de montrer l'intérêt de sa prévention dans ces domaines, et de quelle façon cette prévention peut être envisagée.

RAPPEL

La physionomie du virus grippal, ses propriétés antigéniques et ses particularités épidémiologiques deviennent de mieux en mieux connues, mais beaucoup d'inconnues subsistent.

Sans prétendre détailler l'infection grippale dans ses divers aspects (nous ne reviendrons pas, en particulier, sur la clinique) il nous a paru de quelque intérêt de resituer brièvement les éléments qui singularisent cette maladie sur les plans virologique et épidémiologique.

...

A. L'AGENT en est un myxovirus dont on connaît actuellement 3 types :

.Type A avec 3 sous-types :

A_0 (épidémies de 1933 à 43)

A_1 (épidémies de 1946 à 57)

A_2 (épidémies depuis 1957)

qui ont tous le même antigène de groupe nucléo-protéique, mais différent par leurs antigènes protéiques.

.Type B dont l'antigène nucléo-protéique est différent de A.

avec des sous-types B et B_1 se distinguant par leur antigène protéique.

.Type C qui n'a qu'une incidence pathologique plus restreinte.

Fait remarquable, il intervient, dans le temps, des changements dans la structure antigénique, d'où l'apparition de sous-types nouveaux. On pense que "ces changements peuvent être dus, en partie, à la sélection de variants qui survivent et se multiplient chez des hôtes partiellement immuns" (1). Ce point est très particulier au virus grippal.

B. L'EPIDEMIOLOGIE , est encore plus remarquable.

Voltaire écrivait en 1768 "la grippe, en faisant le tour du monde, a passé par notre vieille Sibérie, et s'est emparée un peu de ma vieille et chétive figure", exprimant en cette phrase deux des caractères essentiels de la grippe authentique : celui de se propager rapidement

d'une contrée à l'autre, et celui d'atteindre de nombreux individus (3).

Etant donné "le pouvoir de diffusion extrêmement rapide du virus, le temps d'incubation très court (24 - 48 H), l'immunité relative qu'apporte même une infection aigue (...) il n'y a, du point de vue épidémiologique, pas de commune mesure entre la grippe et les autres maladies infectieuses"(2).

S'ajoute à ces caractères une évolution cyclique dans le temps bien spéciale :

1. le cycle peut être long, environ 30 ans, et ce sont alors de grandes pandémies affectant rapidement la presque totalité du globe.

On s'interroge encore sur le "primum movens" de ces "raz-de-marées" grippaux : s'agit-il d'un virus mutant ? ou de la réapparition d'un sous-type antigénique ayant été actif dans un passé éloigné, et contre lequel la population ne se trouve plus immunisée, la barrière immunologique collective peu à peu dressée devant le sous-type précédent devenant alors inutile devant ce sous-type nouveau, qui la "contourne" ?

Devant cette dernière hypothèse, il faut bien se demander où et comment, un tel sous-type capable de réapparaître 3/4 de siècle plus tard a pu survivre pendant toute cette période de silence : sur cette question encore, il n'y a pas de certitude définitive, mais on a de bonnes raisons de croire que le virus grippal humain peut provoquer des épidémies chez certains animaux : cheval, porc (Shape - 1931 - dans le Middle West Américain), oiseaux (Pereira, Tumova, Webster, étude sur le dindon).

Enfin "l'hypothèse de l'existence d'un autre réservoir de virus (...) représenté par exemple par un rongeur sauvage des steppes de

l'Asie (ce qui expliquerait pourquoi les grandes pandémies trouvent souvent leur origine en Extrême Orient) est bien séduisante, mais ce n'est qu'une hypothèse"(2).

En résumé, l'étude rétrospective des sérums humains suggère fortement deux mécanismes essentiels :

- a. un virus grippal humain peut se fixer dans une espèce animale, en subissant certaines modifications, qui lui font perdre son pouvoir pathogène pour l'homme.
- b. un virus grippal humain après avoir causé une grande pandémie, et évolué dans l'espèce humaine jusqu'à en disparaître complètement peut refaire son apparition 3/4 de siècle plus tard.

"De là à conclure que l'évolution des virus grippaux infectant l'homme n'est pas un processus continu et irréversible mais un phénomène cyclique, les mêmes types antigéniques réapparaissant régulièrement après s'être abrité dans une espèce animale, il n'y a qu'un pas à franchir, mais l'état actuel de nos connaissances ne nous le permet pas. Il nous manque en effet un maillon essentiel de la chaîne : le mécanisme par lequel le virus grippal "en réserve" dans une espèce animale redevient tout à coup pathogène à nouveau pour l'homme" (3). Mais cette notion même de réapparition rythmique de virus anciens est évidemment capitale dans la réalisation théorique et pratique d'une immunisation.

2. A côté de ce cycle long, jalonné par ces pandémies, il y a des infections grippales plus ou moins étendues, épidémiques, et qui sont

...

saisonnnières (hivernales).

Elles sont suscitées pendant un certain nombre d'années par un virus qui présente des caractéristiques antigéniques très voisines d'une épidémie à l'autre, les différences antigéniques mineures étant dues en grande partie, vraisemblablement à son passage sur des individus partiellement immunisés. Cette proche parenté des virus d'une épidémie à l'autre, est aussi d'un grand intérêt en ce qui concerne la prévention.

On voit ainsi quelles difficultés vont faire obstacle au contrôle de la grippe. Un tel contrôle est cependant de première importance à en juger par :

L'INCIDENCE DE LA GRIPPE SUR MORTALITE ET MORBIDITE

A. Sur la MORTALITE

Nous avons déjà évoqué la modalité agressive que peut prendre la grippe au cours des grandes pandémies. S'il est sûr que "la surinfection par des germes figurés joue un rôle important dans l'évolution, et que l'action des antibiotiques a permis une très remarquable diminution des formes graves, elle n'en a pas entraîné la disparition et l'étude de la pandémie de 1957 a montré l'existence de formes sévères sans surinfection, imputables apparemment à la seule activité du virus grippal" (4).

Les épidémies n'ont pas toujours cette brutalité, mais en revanche leur répétition pose des problèmes quasi permanents. En effet la maladie reste alors toujours une menace pour certains individus :

1. les vieillards : chez qui il faut craindre, plus encore qu'une surinfection pulmonaire, une défaillance cardiaque.

2. certains sujets fragiles :

.. "toutes les broncho-pneumopathies chroniques, en général en équilibre précaire, peuvent être brutalement aggravées par la congestion grippale (...) même en dehors de toute malignité propre à la grippe" (4). "C'est ainsi que des sujets bronchitiques chroniques ou emphysemateux, tolérant relativement bien leur infirmité, peuvent être rapidement plongés dans un état de détresse respiratoire intense. Une dilatation des bronches asséchée peut subir une poussée bronchorrhéique" (4).

.. Cardiopathies : la grippe peut aggraver une cardiopathie pré-existante et en précipiter la décompensation, tant par l'atteinte respiratoire que par son rôle toxique propre sur le myocarde.

.. Néphropathies : l'hyperazotémie et la protéinurie provoquées par une grippe sévère peuvent aggraver une néphropathie antérieure (4).

3. Chez la femme enceinte "où les formes sévères, surtout pulmonaires oedemateuses sont plus fréquentes" (4) et chez qui l'avortement semble une complication non rare.

4. Chez l'enfant enfin "où l'otite suppurée est une complication extrêmement fréquente, chez le nourrisson en particulier". Se voient également des laryngites surtout striduleuses, et des pneumopathies aiguës dyspnéisantes.

Une illustration éloquente du caractère meurtrier de la grippe est fournie par les statistiques belges, pour lesquelles la mortali-

...

té d'étiologie grippale concernant les années 56 à 63, s'établit comme suit :

Années	Nombre de décès	par 100.000 habitants
1956	432	4,9
1957	1 508	16,8
1958	707	7,8
1959	584	6,4
1960	2 660	29,5
1961	158	1,7
1962	544	6
1963	1 097	11,8

De même au Canada : "la grippe par virus A a probablement été la cause la plus importante de morbidité et de mortalité tous les 2 ou 3 ans (...) Par des méthodes simples de comparaison des périodes épidémiques et non épidémiques on a estimé que la grippe a tué près de 17.000 Canadiens pendant les 20 dernières années. Cependant comme ces statistiques ne comprennent pas les petits foyers épidémiques plus ou moins localisés, les statistiques véritables sont probablement plus élevées de 30 %." (5).

B. Sur la MORBIDITE

De façon constante, la grippe, même bénigne, est une cause essentielle d'absentéisme au travail, que ce soit dans les écoles, à l'usine ou dans l'administration.

20 dernières années au Canada "on estime que la grippe a causé près de 5 % de toutes les absences pour maladie, et peut expliquer près de 3 % des journées de travail perdues par suite de maladie (5).

Les dimensions sont bien celles d'un fléau par l'énorme capital financier dilapidé chaque année, en journées de travail perdues, et en frais médicaux assumés par l'état, indépendamment du préjudice pécunier porté au malade lui-même.

MOYENS DE LUTTE CONTRE LA GRIPPE

De quelles armes dispose-t-on à l'heure présente ?

- A. Une fois l'affection déclarée, les mesures ne peuvent guère être que symptomatiques, car "on ne connaît actuellement ni antibiotique ni agent chimique actif contre le virus de la grippe" (4). Nous n'insisterons pas sur ce traitement : repos, aspirine, désinfectants des voies aériennes, antibiotiques et tonicardiaques si besoin. De toute façon une grippe ainsi combattue laisse un individu fatigué, peu apte à la reprise immédiate de son activité normale.
- B. Ce sont les mesures prophylactiques qui tout naturellement semblent les plus logiques et rationnelles.

--Mentionnons l'Amantadine, intéressante substance qui semble, par un phénomène d'interférence, empêcher le virus A_2 de pénétrer ses cellules-hôtes. Elle n'est pas l'objet de notre étude, mais disons que malgré des résultats appréciables, cette molécule semble active contre le seul sous-type A_2 , ne fait pas s'élever le taux des anticorps sériques et confère donc une protection

...

forcément éphémère, ne prévenant pas une atteinte ultérieure.

-- Infiniment plus séduisante est justement la prévention réelle, à plus long terme, de l'infection grippale par la vaccination.

Nous voudrions tenter dans ce qui va suivre d'en cerner les difficultés, mais aussi les possibilités réelles, les modalités, et l'application pratique.

x x

xx

x

P L A N

XXXX

I. DIFFICULTES D'UNE VACCINATION

A. Caractères antigéniques du virus

B. Epidémiologie. Fabrication du vaccin.

II. MODALITES DE LA VACCINATION

A. Par le virus vivant

B. Par le virus inactivé.

III. EFFICACITE DE LA VACCINATION

A. Etudes à l'étranger

B. Etudes en France.

I. DIFFICULTES D'UNE VACCINATION

Les obstacles à l'élaboration d'un vaccin efficace découlent tout naturellement des caractères antigéniques du virus et de son épidémiologie.

A. Caractères antigéniques du virus

Les antigènes grippaux, on l'a vu, sont sujets à de fréquentes variations. Lorsqu'un sous-type nouveau apparaît, il rend caduque l'immunisation mise en place contre les types et sous-types jusque là répertoriés. "Et certes c'est là le reproche le plus sérieux qu'on puisse faire actuellement : "le vaccin risque d'être toujours en retard d'un virus" : "la meilleure vaccination contre les types A et A₁ n'a nullement protégé en 1957 contre le virus A₂, et l'inclusion de ce dernier antigène dans les vaccins actuels ne nous donne aucune garantie contre un hypothétique virus pandémique de type A₃" (3).

Mais nous l'avons vu, il y a de solides présomptions pour penser que "l'évolution antigénique des virus grippaux A n'était probablement pas continue mais cyclique (...), le jour n'est peut être pas éloigné où nous aurons identifié tous les masques divers que peut revêtir notre vieil ennemi, en outre la connaissance de plus en plus approfondie des virus grippaux A des espèces animales nous permettrait d'effectuer l'analyse antigénique de virus ayant pu jouer, autrefois, un rôle en pathologie humaine et qui peuvent être amenés à s'attaquer de nouveau à notre espèce" (3).

De plus, nous verrons, en disant un mot du rôle du Centre Mondial de la grippe, qu'il est réalisable, par un "espionnage" sérologique et clinique permanent bien coordonné, aussi large et répandu que possible, de déceler dès son apparition la naissance d'un sous-type nouveau, et de mettre rapidement en oeuvre les moyens d'une prévention adéquate.

B. Epidémiologie - Conséquences sur la fabrication du vaccin

Cette rapidité de riposte est indispensable pour répondre à

la rapidité de diffusion de la grippe et à sa contagiosité, singularités qui font aussi partie des difficultés de la vaccination.

Celle-ci doit donc être adaptée au virus causal et y être vite adaptée.

En fait l'identification d'un nouveau type ou sous-type peut se faire actuellement dans des délais assez courts. Par contre la principale difficulté à surmonter est celle de l'adaptation des souches aux oeufs : les liquides allantoïques doivent contenir une quantité suffisante d'antigène pour être utilisables pour la production. Il suffit parfois de quelques passages sur l'oeuf, mais l'expérience a montré récemment que de nombreux passages peuvent être nécessaires : le délai peut varier de 3 à 7 semaines.

Il faut préciser que l'on devra agir vite surtout dans le cas d'une pandémie, laquelle suppose un virus contre lequel l'ensemble de la population n'est pas immunisé, naturellement ou artificiellement.

Dans le cas des épidémies habituelles, le vaccin est le plus souvent adapté aux souches existantes.

On voit donc que l'adaptation du vaccin au virus, rapide s'il le faut, représente à la fois la difficulté et la condition "sine qua non" d'une prévention valable.

II. MODALITES DE LA VACCINATION

Il y a deux possibilités :

A. Par un virus grippal vivant, de virulence atténuée

...

Elle a été pratiquée à grande échelle, par voie intranasale dans les pays de l'Est (URSS, Tchécoslovaquie, Pologne, Yougoslavie). Malgré des résultats intéressants (en particulier une bonne protection clinique, et une augmentation notable du taux des anticorps dans les sécrétions naso-pharyngées) et des statistiques publiées encourageantes "il semble que ce mode de vaccination oblige à naviguer entre 2 écueils : celui d'administrer un virus insuffisamment atténué, qui immunise mais rend malade (le seul intérêt est alors qu'on a la grippe à une date choisie...) et celui d'inoculer un virus trop atténué, inoffensif mais n'immunisant pas". En outre "l'obligation d'administrer conjointement plusieurs types antigénique conduit à des phénomènes d'interférence entre ces virus, chacun gênant l'autre, ce qui diminue d'autant la réponse immunologique" (3).

Il faut aussi remarquer que "cette vaccination est fortement déconseillée pour les enfants au dessous de 10 ans, avec des risques qui sont en rapport inverse de l'âge. Une remarque vient alors immédiatement à l'esprit : même si l'on ne vaccine pas les jeunes enfants (en raison du risque d'infection aiguë que cela comporte pour eux) il est normal d'admettre que les parents vaccinés avec une souche de virus vivant atténué qui se multiplie dans les cellules du tractus respiratoire supérieur, peuvent facilement infecter leurs enfants ; le danger est par conséquent le même que si ces enfants avaient été vaccinés.

...

De plus, les sujets ayant reçu cette vaccination peuvent également diffuser ce virus chez un grand nombre de sujets non vaccinés. Il est permis de penser que la souche de virus grippal allantoïdienne, avirulente pour l'homme, puisse redevenir virulente en raison de sa non fixité antigénique" (2)

Et en effet les statistiques importantes établies dans les pays de l'Est (7) et (8) mettent bien en lumière que l'efficacité de ce vaccin, en dehors de l'obligation pratique de vacciner en 3 fois, dépend du nombre de vaccinés. Celui-ci devant s'élever à au moins 80 % des individus d'une communauté pour assurer une bonne prévention.

Pour toutes ces raisons, et malgré l'intérêt théorique de cette prophylaxie, c'est vers un vaccin à base de virus inactivé, injectable, que se tournent actuellement les efforts de recherche et de réalisation.

B. Le vaccin à virus inactivé

Succintement, sa réalisation passe par les étapes suivantes :

- a. Cultures des virus dans la cavité allantoïque d'oeuf de poule embryonné.

...

- b. Récolte des liquides allantoïques virulents et purification du virus par divers procédés.
- c. Inactivation du virus par addition d'une substance variable : formol, beta-propiolactone.
- d. Titrage et mélange des divers antigènes dans les proportions optima.
- e. Contrôles divers (stérilité, innocuité, efficacité).

Selon les vaccins proposés par les laboratoires, varient les souches utilisées, la tendance (justifiée, nous le verrons) étant vers la polyvalence : on associe en général 1 ou 2 souches du type A, à 1 ou 2 souches du type B, choisies en fonction de leur pouvoir antigénique, et de leur actualité, ou de leurs potentialités épidémiologiques éventuelles.

Certains laboratoires mettent parfois dans leur vaccin anti-grippal un adjuvant, dont l'emploi malgré quelques inconvénients, s'est révélé fructueux sur 3 points :

- a. il permet d'utiliser une concentration en virus très inférieure à celle que nécessiterait un vaccin purement aqueux.
- b. il accroît l'efficacité du vaccin en adsorbant l'antigène, et en retardant la diffusion de cet antigène dans l'organisme.
- c. il stimule la formation des anticorps en provoquant au point d'injection un apport leucocytaire, facteur déclenchant vraisemblablement une réaction du système réticulo-endothélial générateur d'anticorps (6).

...

Cet adjuvant peut être huileux (minéral ou végétal) comme par exemple dans certains vaccins américains, ou, comme en France, ce peut être l'hydroxyde d'alumine.

Mentionnons enfin que des travaux américains (Davenport et Coll.) ont abouti à l'élaboration d'un vaccin hautement purifié, par rupture de l'enveloppe virale au moyen de solvants des lipides, ne contenant pratiquement que l'hémagglutinine des virus, et de ce fait dépourvu de toute réaction fébrile ou toxique, en particulier chez l'enfant.

III. EFFICACITE DE LA VACCINATION

Nous disposons donc, à l'heure actuelle, de vaccins techniquement "au point". Qu'en est-il de leur efficacité ?

C'est sur les vaccins inactivés polyvalents que nous avons maintenant le plus d'éléments d'appréciation.

Disons tout d'abord qu'on a sur ce point, à l'étranger, une expérience beaucoup plus vaste et dense qu'en notre pays. C'est pourquoi nous parlerons en premier lieu des études qui ont été faites hors de France.

A. A L'ETRANGER

- DANS L'ENTREPRISE PHILIPS D'EINDHOVEN (Pays-Bas) (9)

L'enquête a été menée par le Centre Médical de cet établissement en 1960.

...

1. Modalités de la vaccination

En Décembre 1959 une partie du personnel (soit 11.217 personnes sur les 45.356 ouvriers au total) reçut une injection de 1 ml d'un vaccin inactivé contenant les souches :

A ₂	/ Japon	305	/ 1957	78 %	)	
					)	450 CCA
B ₁	/ Johann		/ 1958	22 %	)	

On n'a pas observé de réaction sérieuse locale en générale.

2. L'Etude porte sur 35 groupes, 18 composés d'hommes et 17 de femmes ; chacun de ces groupes comprend à la fois des personnes vaccinées et non vaccinées. L'efficacité de la vaccination est déterminée dans chaque groupe séparément.

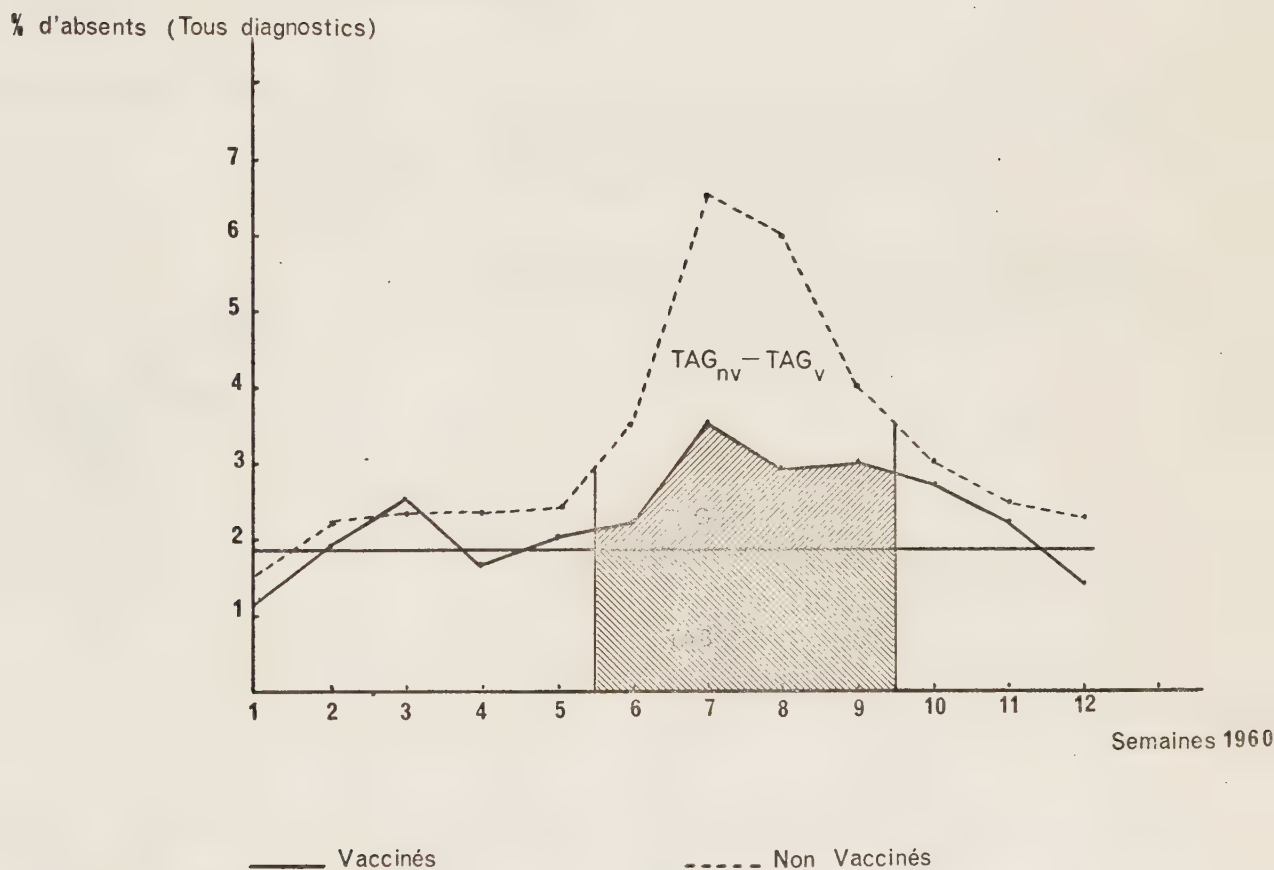
Au tout début de 1960 survint une épidémie de grippe dont l'agent était 1 virus de type A₂, antigéniquement semblable au virus A₂ faisant partie du vaccin.

Pendant l'épidémie, la proportion moyenne de travailleurs absents pour cause de maladie (= P.M.A), dans 27 groupes, atteignit un pic plus élevé, de façon significative, que le niveau moyen de la P.M.A. en temps ordinaire.

Pour 18 de ces groupes, le pic survint dans la 8ème semaine (22-28 Février 60) ; pour 9, il survint dans les semaines immédiatement suivantes ou précédentes. Il a été choisi pour chaque groupe une période d'observation qui englobait la semaine dans laquelle la P.M.A particulière du groupe atteignait un pic, et les 2 semaines précédentes, ainsi que la suivante. Pour les groupes dont la P.M.A. ne montrait pas de pic prononcé, ont été choisies les semaines 6 - 7 - 8 et 9 pour la période d'observation.

...

3. Les Résultats sont traduits par les courbes suivantes :



TAB = Taux d'absence de base (absences non imputables à la grippe, directement ou non)

TAG = Taux d'absence due à la grippe

— v = chez les vaccinés

- - - nv = chez les non-vaccinés

Ce graphique, on le voit, montre que le taux des absences dues à la grippe est très sensiblement moins élevé chez les sujets vaccinés, que chez les non-vaccinés.

Les résultats détaillés pour les 35 groupes sont assemblés sur le tableau suivant :

	Groupes (Travailleurs payés à la semaine)	Nombre de Travailleurs vaccinés		Pourcentage de Travail- leurs vacci- nés		Valeur de R (%)	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
1. Pas d'élévation de PMA pendant la grippe	2		485		45		17
	3		166		54		x
	4	39		28		69	
2. Nombre de vaccinés < 100	1-3		98		9		37
	5	87	34	30	19	72	60
	6		89		28		45
	7	97	32	41	53	47	79
	8	29	7	27	39	62	x
	9	66	6	8	7	15	x
	10		87		44		54
	11		29		63		89
	12		54		57		87
3. Nombre de vaccinés de 100 à 499	1-1		399		16		14
	1-2		220		25		x
	1-3	247		16		75	
	6	398		26		30	
	13	208		49		35	
	14	445	298	40	53	54	95
	15	437	103	38	41	50	62
	10	471		32		30	
	2	306		29		80	
	3	283		42		100	
	11	178		38		79	
	12	272		40		26	

	Groupes (Travailleurs payés à la semaine)	Nombre de Travailleurs vaccinés		Pourcentage de Travail- leurs vacci- nés		Valeur de R (%)	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
4. Nombre de vaccinés	1-1	1779		18		64	
	1-2	1279		20		72	
> 500	13		505		52		64
	Travailleurs						
	payés au mois	1349	635	24	21	63	71

x : aucune réduction d'absentéisme n'a pu être démontrée.

R est exprimé en pourcentage, et désigne la réduction de l'absentéisme, à l'intérieur de chaque groupe considéré, chez les vaccinés, par rapport aux non-vaccinés.

"En tenant compte surtout des groupes les plus importants (dans lesquels la marge d'erreur est suffisamment étroite pour permettre des conclusions valables et précises), on voit que la réduction du TAG (donc des absences dues à la grippe) peut être estimée à 65-70 %. Les résultats des groupes plus réduits ne sont pas en contradiction avec cette évaluation. Cela implique que la vaccination a contribué à préserver 8200 jours de travail, soit 70 jours pour 100 individus vaccinés. Ce résultat compense amplement la dépense engagée".

Telles sont les conclusions de cette enquête.

...

- A MONZA (13)

1. Modalités de la vaccination

Sur 3772 travailleurs (soit 1350 hommes et 2422 femmes), ont été volontairement vaccinés 793 personnes, dont 336 hommes et 457 femmes.

Le vaccin utilisé contenait les souches :

A ₂ / 57	)	
A ₂ / 62	)	
A ₂ / 63	)	

300 CCA + B / Johann (200 CCA).

Il en a été administré une injection sous-cutanée de 1 ml, à la fin de 1964.

Les réactions vaccinales ont été négligeables : papule locale de type urticarien, dans un petit nombre de cas.

2. Etude

Une épidémie de grippe à virus A₂ authentique est survenue en Février-Mars 1965.

Le diagnostic de "grippe" a été établi sur les symptômes cliniques. C'est dire qu'on a pu inclure dans ce diagnostic des affections respiratoires aiguës non grippales ; cependant en période épidémique, dans un milieu donné, on peut considérer pratiquement, étant donné les caractères épidémiologiques de la grippe, que la grande majorité (soit 80-85 %) des affections respiratoires aiguës sont bien dues à Myxovirus Influenzae. On peut donc affirmer que la marge d'erreur diagnostique reste négligeable.

...

3. Résultats

Les résultats obtenus, pendant les mois de Février et Mars 1965, sont les suivants :

Nombre de Travailleurs	Hommes	Femmes	Total	Affections respiratoires aigues	% des affec- tions respi- ratoires dans la population	% des affec- tions non- respiratoires
	1350	2422	3772			
VACCINES	336	457	793	28	3,5 %	30 %
NON-VACCINES	1014	1965	2979	363	12,1 %	30 %

D'autre part, pendant ces 2 mois :

- sur 685 absents non-vaccinés, environ 363 furent touchés par une forme de "grippe", ou au moins par une affection en ayant l'aspect (pourcentage 53 %) et environ 323 (47 %) par une maladie excluant absolument la grippe.
- sur 127 absents vaccinés, 28 cas de "grippe" furent notés (22 %) et 99 cas (78 %) d'affections à coup sûr différentes.

Si l'on étudie le nombre de journées d'absences pendant ces deux mois :

voir tableau ci-après.

M O I S		H O M M E S				F E M M E S			
		Grippe		Autres		Grippe		Autres	
		non-vacc	vacc	non-vacc	vacc	non-vacc	vacc	non-vacc	vacc
FEVRIER	jours	364	45	322	158	1674	98	1485	348
	%	1,52	0,55	1,30	1,95	3,53	0,88	3,13	3,17
MARS	jours	476	57	422	202	1761	104	1762	369
	%	1,77	0,60	1,57	2,22	3,39	0,84	3,01	2,99

Au total, ont été "économisés" plus de 150 jours de travail pour 100 sujets vaccinés.

- A ALPIGNANO (13)

1. Modalités de la vaccination

Sur 1626 travailleurs (soit 749 hommes et 877 femmes) ont été volontairement vaccinés 365 personnes, dont 203 hommes et 162 femmes.

Le même vaccin qu'à Monza a été utilisé, selon le même protocole : 1 injection sous-cutanée de 1 ml.

Pour tout effet secondaire de la vaccination, on relève qu'un sujet a souffert de céphalées, courbatures avec élévation de température, 8 heures après l'injection. Tous ces symptômes cependant ont disparu rapidement et complètement sans aucun traitement.

...

2. Etude

L'épidémie à virus A₂ a frappé ici aussi.

Sur la période de Février-Mars 1965, on a obtenu les résultats suivants

- En ce qui concerne le nombre et la population d'absents :

	EMPLOYES			ABSENTS			EN %		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	moyen
NON-VACCINES	546	715	1261	88	182	270	16 %	25,5 %	21,4%
VACCINES	203	162	365	8	8	16	3,9%	4,94%	4,4%

Il faut noter que parmi les 16 cas de grippe parmi les sujets vaccinés : 6 montraient un tableau caractéristique (5 hommes, 1 femme), les 10 autres n'avaient qu'une symptomatologie appauvrie (3 hommes, 7 femmes).

Les sujets non-vaccinés furent eux victimes dans une large proportion de complications bronchopulmonaires.

Ces résultats prennent d'autant plus de signification qu'une comparaison de l'absentéisme entre Février-Mars 1965 et la même période 1964, montre nettement l'intensité d'impact de l'épidémie 65, pendant laquelle a été faite l'enquête :

voir tableau ci-après

...

	1964	1965
	Février-Mars	
<u>Nombre d'employés</u>		
Hommes	745	749
Femmes	929	877
Total	1674	1626
<u>Absents</u>		
Hommes	142	236
Femmes	378	570
Total	520	806
<u>En %</u>		
Hommes	9,5 %	15,7 %
Femmes	20,3 %	32,5 %
Moyenne totale	15,5 %	25 %

Dans les chiffres de 1965 sont inclus les vaccinés et les non-vaccinés.

Enfin, 60 prélèvements ont été effectués au moment de la vaccination et au bout de 16 à 18 jours. On a noté ainsi une élévation très satisfaisante du taux des anticorps en ce qui concerne le virus A₂, et en général très légère, voire nulle, pour le virus B.

3. Conclusions des 2 études (Monza et Alpignano)

a. A Alpignano le résultat de la vaccination a été réellement remarquable : les pourcentages d'absence pour la période Février-Mars sont de :

-16 % chez les hommes et 25,4 % chez les femmes
(moyenne 21,4 %) en ce qui concerne les non-vaccinés.

...

-3,94 % chez les hommes et 4,95 % chez les femmes
(moyenne 4,4 %) pour les travailleurs vaccinés.

- b. A Monza, les résultats sont également importants : fréquence des absences de 12,1 % chez les non-vaccinés, de 3,5 % chez les vaccinés. Plus de 100 Jours pour 100 travailleurs vaccinés ont été gagnés.
- c. La stimulation d'Anticorps , a été excellente pour la souche A₂, moins forte pour B.

- A FIAT - TURIN (14)

1. Modalités de la vaccination

911 volontaires ont été vaccinés entre le 29 Octobre et le 30 Novembre 1964.

Un groupe de 911 autres personnes, non-vaccinés, a été choisi pour sa similitude avec le groupe vacciné, au point de vue âge, domicile, travail, et absences pour maladie dans l'hiver précédent (1963-64).

Le vaccin employé est le même que dans les deux études précédentes, ainsi que son mode d'administration.

Ici également, les réactions à ce vaccin, tant locales que générales ont été minimales et n'ont entraîné par elles-mêmes aucune absence.

2. Etude

Les absences pour maladie ont été enregistrées du 15 Novembre 64 au 15 Mai 65. Ceci implique que bon nombre d'affec-

tions respiratoires aiguës ou classées comme "grippe" ne sont pas causées par myxovirus Influenzae, puisque l'épidémie a sévi seulement en Février et Mars.

Néanmoins les écarts enregistrés entre le groupe-témoin et le groupe vacciné, en ce qui concerne les absences, sont significatifs :

	Nombre de malades		% de Travailleurs	
	vaccinés	non-vaccinés	vaccinés	non-vaccinés
Cas de "grippe"	134	183	14,71 %	20,09 %
Affections respiratoires	82	92	9 %	10,10 %
Autres maladies	127	138	13,94 %	14,15 %
Total maladies	343	413	37,65 %	44,34 %
Non portés/malades	568	498	62,35 %	55,66 %
TOTAL	911	911	100	100

On peut vérifier que l'incidence des maladies non-respiratoires est sensiblement la même pour les 2 groupes (~~14~~ 14 %) ce qui donne leur valeur réelle aux écarts creusés dans les rubriques "grippe" et "affections respiratoires".

-Nous parlerons assez brièvement d'une étude AMERICAINE portant sur les effets de la vaccination dans un home d'enfants (10).

...

1. Modalités de la vaccination

En août 1962, un peu moins de 50 % des enfants du home (124 sur 270) reçurent 2 injections d'un vaccin commercial polyvalent ainsi composé :

$$\begin{array}{rcl} \text{A (PR}_8\text{)} & \text{)} & \\ \text{A}_1(57) & \text{)} & (100 \text{ CCA}) + \text{A}_2/57 \text{ (200 CCA).} \\ \text{B} & \text{)} & \end{array}$$

Une première injection a été réalisée en Août : 0,5 ml aux enfants de moins de 10 ans, 1 ml à ceux de 10 ans et plus.
Deuxième injection 4 semaines plus tard.

On a prélevé des échantillons de sang, chez tous les vaccinés, juste avant la première injection et cinq semaines après la deuxième. En outre, un troisième prélèvement a été fait chez les enfants malades environ 3 semaines après la fin de l'épidémie à virus A_2 qui sévit dans les premiers mois de 1963.

2. L'objet du rapport était donc de décrire les réponses en anticorps au vaccin anti-grippal, la fréquence et le type de maladies chez les enfants immunisés et non-immunisés.

Voici les tableaux qui ont pu être dressés :

voir ci-après.

...

- Affections fébriles d'ensemble chez les vaccinés et non-vaccinés

		Maladies chez les non-vaccinés	Maladies chez les vaccinés	Différences	
1962	Sept.	3	2	1	
	Oct.	14	8	6	
	Nov.	18	13	5	
	Déc.	22	17	5	
1963	Janv.	36	24	12	
	Fév.	56	38	18	) Période de l'épidémie
	Mars	67	42	25	
	Avril	81	51	30	
	Mai	86	55	31	
	Juin	87	59	28	

- Proportion entre morbidité et immunisation

	IMMUNISES	NON-IMMUNISES
Nombre d'enfants	122	145
Nombre d'enfants malades	42 (34 %)	72 (50 %)

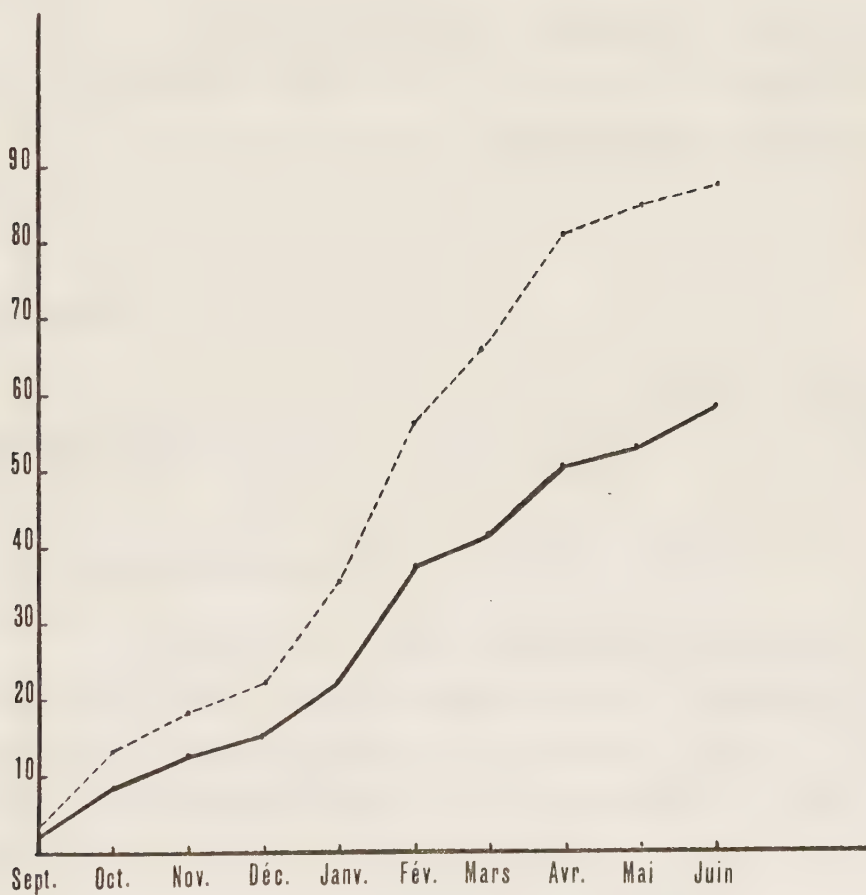
- Fréquence des divers syndrômes parmi les vaccinés et les non-vaccinés

	VACCINES		NON-VACCINES	
	Nombre	%	Nombre	%
Bronchite - Pneumonie	4	3,3	2	1,4
Fièvre systémique	12	9,8	24	16,5
Aff. gastro-intestinales	8	14,8	36	24,8
Aff. voies resp. supér.	10	8,2	27	18,6
Autres affections	10	8,2	11	7,7
TOTAL	54	44,3 %	100	69 %
		sur 122		sur 145

Courbe du nombre d'admissions à l'infirmérie des enfants fébriles

de Septembre 1962 à Juin 1963

Nombre d'admissions



----- Enfants non vaccinés

——— Enfants vaccinés

Enfin en ce qui concerne les réponses en Anticorps :
sur 124 vaccinés, il y eut 106 réponses valables et interprétables.

100 (soit 95 %) montraient une multiplication par 4 (ou +) du taux initial

96 (soit 91 %) montraient une multiplication par 8 (ou +) du taux initial des anticorps contre l'antigène A₂.

3. En conclusion de cette enquête :

"Le vaccin antigrippal polyvalent a apporté une protection cliniquement significative dans cette institution en 1963".

Il a été très bien supporté (aucun effet secondaire n'a été noté).

B. EN FRANCE

Deux études ont été faites récemment à l'hospice de la Charité à Saint-Etienne par le Pr. Agrégé RIFFAT, qui a bien voulu nous autoriser à faire état de ses travaux.

- PREMIERE EXPERTISE (1967)

L'étude comprenait l'analyse des réactions cliniques éventuelles provoquées par la vaccination, l'analyse des gripes dans les mois qui ont suivi la vaccination, enfin sur le plan sérologique l'état des anticorps avant et trois semaines après la vaccination.

...

1. Vaccin utilisé

Bivalent. On a pratiqué une seule injection de 1 ml de vaccin présenté en auto-seringues individuelles. Il s'agit de virus de l'Influenza purifié et concentré inactivé par la betapropiolactone, contenant les souches :

A ₂ / Pays Bas / 63	300 CCA	) pour une dose.
B / Johann / 58	200 CCA	

2. Modalités de l'essai

Il portait sur 230 sujets appartenant à 4 services différents :

SERIE dite E inadaptés

-65 vaccinés

-57 couples de sérum étudiés (prélevés à la vaccination et 19 à 21 jours plus tard). Parmi ces 57 sujets :

{	6 ont < 20 ans (le plus jeune a 11 ans)
	13 ont de 20 à 30 ans
	31 ont de 30 à 50 ans
	7 ont > 50 ans

SERIE H hommes, vieillards pour la plupart

-88 vaccinés

-77 couples de sérum étudiés, parmi lesquels :

{	39 ont > 70 ans
	24 ont > 50 ans
	11 ont > 30 ans
	3 ont < 3 ans

...

SERIE F femmes âgées

-44 vaccinées

-39 couples de sérum étudiés, parmi lesquels :

$$\left\{ \begin{array}{l} 34 \text{ ont } \geq 70 \text{ ans} \\ 5 \text{ ont } < 70 \text{ ans} \end{array} \right.$$
SERIE G femmes âgées

-33 vaccinées

-31 couples de sérum étudiés, parmi lesquels :

$$\left\{ \begin{array}{l} 15 \text{ ont } \geq 70 \text{ ans} \\ 15 \text{ ont } \geq 50 \text{ ans} \\ 1 \text{ a } 41 \text{ ans} \end{array} \right.$$
3. Réactions cliniques à la vaccination

Sur 230 sujets, 225 ont eu une réaction normale, 5 ont présenté une réaction dite anormale.

- La réaction normale consiste en un léger erythème au point d'injection, avec induration localisée, ces phénomènes restant très fugaces.

- La réaction dite anormale a affecté :

4 hommes : 1 urticaire diffus à la suite de l'injection, durant 24 heures

2 réactions locales d'intensité accrue (induration et érythème)

1 eczéma (pour lequel, le dermatologue a conclu à la responsabilité d'un antibiotique plus que du vaccin)

1 femme : réaction locale d'intensité accrue.

On doit donc souligner l'absolue innocuité de la vaccination, et l'absence de gravité des rares réactions anormales.

4. Résultats de la vaccination sur le plan clinique

Sur les 230 sujets vaccinés :

- 34 sujets ont été suspectés de grippe avant la vaccination : selon le taux des anticorps hémagglutinants (IHA) et fixant le complément (FC), et leur variation entre le 1er et le 2ème prélèvement. On a établi que sur ces 34 malades, 18 ont très probablement eu la grippe.

Il est à noter que les services E et F ont eu très peu de cas de grippe antérieure ou simultanée à la vaccination.

- En ce qui concerne l'apparition de nouveaux cas de grippe après la réalisation du vaccin, il n'y a eu aucun cas depuis la vaccination, et ce, pendant les 4 mois suivants.

Le fait clinique peut a priori s'expliquer pour les services où il y a eu de nombreux cas de grippe avant le vaccin, mais cette explication ne peut être admise pour les services E et F.

En d'autres termes, repris sur la série entière des 230 vaccinés, il y a 34 suspicions de grippe dans les jours précédant la vaccination, dont 18 très vraisemblables, ensuite il n'y a plus eu de suspicion de grippe.

5. Action de la vaccination sur les anticorps

Ont été étudiés :. les anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (IHA)

. les anticorps fixant le complément (FC)

. les anticorps neutralisants (N)

...

Sans rappeler ici la très précise et très dense analyse de tous les résultats, nous nous limiterons à l'étude d'ensemble de ces résultats.

- ANTICORPS I H A

204 couples de sérum ont pu être examinés pour les virus A₂/63 et B/58 (voir tableau ci-après).

- pour A₂/63, le taux de base étant admis au 1/160 : 78 sujets sur 204 sont protégés avant vaccination, soit 38 pour cent ; 186 sujets sur 204 sont protégés après vaccination, soit 91 pour cent.
- pour l'augmentation du taux des anticorps : 139 sujets sur 204 présentent une augmentation de 4 X ou davantage, soit 68 pour cent
- la moyenne des IHA peut être évaluée avant vaccin à 1/80, après vaccin à 1/1150.
- pour B/Johann/58, le taux de base étant admis au 1/80 : 36 sujets sur 204 sont protégés avant vaccination, soit 17,5 pour cent ; 155 sujets sur 204 sont protégés après vaccination, soit 76 pour cent.
- pour l'augmentation du taux des anticorps : 149 sujets sur 204 présentent une augmentation supérieure ou égale à 4 fois, soit 73 pour cent.
- la moyenne géométrique des IHA peut être évaluée avant vaccination à 1/16, après vaccination à 1/160.

...

REPARTITION DES ANTICORPS IHA AVANT ET APRES VACCINATION

Taux d'Anticorps	A ₂ / Pays-Bas / 63				B / Johannesburg / 58			
	Avant Vaccin.		Après Vaccin.		Avant Vaccin.		Après Vaccin.	
	Nombre!	%	Nombre!	%	Nombre!	%	Nombre!	%
< 10	6	3 %	0	0 %	88	44 %	8	4 %
10	32	16 %	0	0 %	24	12 %	8	4 %
20	33	16,5 %	2	1 %	31	15,5 %	11	5,5 %
40	32	16 %	3	1,5 %	25	12,5 %	22	11 %
80	23	11,5 %	13	6,5 %	17	8,5 %	42	21 %
160	20	10 %	14	7 %	9	4,5 %	33	16,5 %
320	12	6 %	18	9 %	6	3 %	25	12,5 %
640	14	7 %	32	16 %	3	1,5 %	22	11 %
1280	15	7,5 %	32	16 %	1	0,5 %	18	9 %
2560	10	5 %	32	16 %	0	0 %	7	3,5 %
5120	7	3,5 %	58	29 %	0	0 %	8	4 %
TOTAL	204		204		204		204	

- ANTICORPS F C

Ils sont le témoin d'une contamination récente de grippe : apparus précocement, ils disparaissent rapidement. Faire cette réaction systématiquement amenait à préciser 2 faits : d'une part sur le premier sérum, savoir s'il n'existait pas une épidémie de grippe interférant avec la vaccination, d'autre part apprécier si la vaccination fait monter de façon aussi systématique les anticorps F C que les I H A.

Cliniquement, et nous l'avons déjà signalé, 34 sujets avaient été considérés comme suspects de grippe avant la vaccination : 3 dans la série E, 24 dans la série H, 1 dans la série F, 6 dans la série G.

Après la vaccination, il n'y a pas eu de nouvelles suspicions de grippe. Les résultats de la fixation du complément montrent l'endémicité grippale.

----- Pour la souche A₂

Sur 197 sujets pour lesquels on a eu un couple de sérum :

- 106 sont négatifs
- 47 sont considérés comme négatifs
- 15 sont douteux ou très probables
- 29 sont à considérer comme positifs.

Une question pouvait se poser de façon logique : l'interférence de la circulation d'un virus "A₂ sauvage" ne faussait-elle pas la vaccination et l'interprétation des résultats ? Il était alors du plus haut intérêt d'analyser le taux des IHA trouvés chez les 106 sujets ayant une réaction de fixation du complément négative.

Comme on peut le voir dans le tableau ci-après, la répartition des IHA avant et après vaccination est tout à fait comparable aux résultats d'ensemble. En effet le taux de protection de ces sujets

peut être évalué à 19 pour 100 avant vaccination et à 88 pour 100 après vaccination.

La moyenne géométrique des anticorps est de $1/40$ ($1/80$ pour l'ensemble) avant vaccination, et de $1/1024$ après vaccination ($1/1150$ pour l'ensemble).

Cependant il nous paraît que ce tableau montre aussi un fait : c'est que la vaccination avec le vaccin tué n'a pas la même action sur les anticorps que celle d'une injection par un virus sauvage. La montée des anticorps FC n'est pas importante et l'analyse ponctuelle l'a montré presque constamment.

----- Pour la souche B

3 sujets sont positifs, 7 douteux, 181 sur 191 sont négatifs.

Cela est conforme à la moindre endémicité du virus B et confirme aussi la faible influence de la vaccination sur la montée des anticorps FC.

...

REPARTITION DES ANTICORPS IHA AVANT ET APRES VACCINATION CHEZ 106 SUJETS

PRESENTANT UNE REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT NEGATIVE

TAUX IHA	AVANT VACCINATION					APRES VACCINATION				
	E	H	F	G	Total	E	H	F	G	Total
< 10			5		5					
10	9		13	1	23					
20	9	8	1	5	23			2		2
40	7	6	1	5	19		1			1
80	5	8		3	16		7		2	9
160	4	3		3	10		4	1	1	10
320	1	2		1	4		3	2	4	12
640	3		1		4		4	2	3	16
1280	1	1			2		9	2	2	13
2560							4	5	2	11
5120							12	4	4	32
TOTAL	39	28	21	18	106		39	28	21	106

- ANTICORPS NEUTRALISANTS sur Culture de tissu

Cette recherche, sur culture de rein de singe, a été faite sur 66 sujets pour le virus A_2 , 56 sujets pour le virus B.

L'analyse des résultats est sujette à caution, car peu de travaux ont été publiés sur ce type d'anticorps.

On doit admettre, comme le montre le tableau suivant qu'il y a eu une assez bonne augmentation des anticorps pour A_2 , ce que reflète la moyenne géométrique 1/35 avant vaccination, 1/128 après vaccination, une augmentation plus faible pour B dont la moyenne géométrique est 1/4 avant vaccination, 1/15 après vaccination. Ici intervient certainement la notion d'endémicité différente des virus A et B.

- COMPARAISON DES ANTICORPS NEUTRALISANTS ET DES ANTICORPS INHIBITEURS DE L'HEMAGGLUTINATION

Si l'on prend un facteur de 10, il semble exister un rapport entre IHA et N, sans qu'il s'agisse d'un parallélisme rigoureux, surtout pour la souche $A_2/63$. Les anticorps N sont relativement plus élevés que les anticorps IHA. Ils seraient plus stables et de ce fait seraient un témoin plus fidèle de l'immunité pré-existante. Il faudrait aussi admettre qu'ils apparaissent plus lentement.

...

ANTICORPS NEUTRALISANTS	VIRUS A ₂ /63			VIRUS B/58		
	avant vaccination	après vaccination	moyenne géométrique	avant vaccination	après vaccination	moyenne géométrique
< 4	7	1		42	10	
4				5	5	
6	2			5	5	
8	4		AVANT VACCINATION	1	6	AVANT VACCINATION
12	3	1	1/35	1	6	< 1/4
16	3	2			1	
24	6				6	
32	5	5			3	
48	9	5			2	
64	10	6				
96	3	5	APRES		4	APRES
128	11	6	VACCINATION			VACCINATION
192		11	1/128		6	1/15
256	6	6			1	
384	1	4			1	
512	3	14	TOTAL : 66			TOTAL : 56

6. Conclusions

Les conclusions du rapport de Monsieur RIFFAT rappellent d'abord les modalités de la vaccination et son innocuité, puis notent que : "quoiqu'il en soit après vaccination il n'y a plus eu de nouveau cas d'infection grippale, ce qui prouve l'activité clinique du vaccin. On peut cependant faire la remarque qu'habituellement après une "bouffée" épidémique, la grippe s'arrête vite dans une collectivité fermée (...). Le blocage des infections ultérieures dans les séries E et F, a cependant une grosse valeur pour éliminer cette objection.

Sous l'angle sérologique, en ce qui concerne :

-
- l'hémagglutination

Pour le virus A₂/Pays-Bas/63 : 38 % des sujets étaient protégés avant vaccination - 91 % après vaccination

Pour le virus B/Johann/58 : 17,5 % étaient protégés avant vaccination - 76 % après.

- la fixation du complément

La vaccination n'a pas entraîné une augmentation notable des taux de fixation du complément.

Pour A₂, 44 seulement sur 197 sérums examinés montrent des titres ayant une certaine valeur.

106 sujets sur 197 demeurent avec un taux d'anticorps aussi bas après qu'avant vaccination. Cependant cela ne correspond certainement pas à une absence d'immunisation, puisque les anticorps FC, précoces dans leur apparition, témoignent de l'infection virale sans affirmer la lutte contre le virus ; en effet on a recherché l'augmentation des IHA avant et après vaccination chez ces 106 sujets, et l'on constate que 19 % étaient immunisés avant vaccination et 88 % après.

...

Pour B, les résultats sont identiques.

- les anticorps Neutralisants sur culture

On doit admettre qu'il y a une augmentation nette pour A₂ et plus faible pour B.

Les anticorps N, très lents d'apparition semblent très longtemps présents et leur rémanence semble dépasser celle des IHA.

L'essai confirme la valeur préventive excellente de cette vaccination double, avec les réserves qu'impose la connaissance des variations du virus grippal surtout A.

Le produit donne un excellent résultat avec une injection vaccinale en période d'épidémie et dans un milieu fragile. 2 injections à 1 mois de distance sont souhaitables.

La vaccination systématique chaque année des sujets fragiles et des collectivités exposées : vieillards, enfants.. est possible et souhaitable avec ce vaccin.

- DEUXIEME EXPERTISE (1968)

Elle comprenait l'étude des réactions cliniques éventuellement constatées, l'analyse des gripes qui ont suivi la vaccination, enfin sur le plan immunologique l'étude des anticorps avant et trois semaines après la vaccination.

1. Vaccin utilisé

On a pratiqué une seule injection de 1 ml de vaccin présenté en auto-séringues individuelles. Il s'agit de virus de l'Influenza purifié et concentré, inactivé par la "betapropiolactone".

...

Ce vaccin comprend :

Souche A ₂ /Pays-Bas/65	: 300 CCA	)
		) pour 1 dose vaccinante
Souche B /Pays-Bas/66	: 200 CCA	)

2. Modalités de l'essai

Il a porté sur 268 sujets du sexe féminin appartenant à 6 services de l'hospice de la Charité.

3 services avaient participé 9 mois auparavant à la première expertise et pour certains sujets, il s'agissait donc d'une deuxième vaccination.

3 services étaient entièrement neufs au point de vue vaccinal.

On a ainsi les séries suivantes :

<u>SERIE E</u> ₁	66 vaccinations (dont 64 avaient déjà été vaccinées 9 mois avant).
<u>SERIE F</u> ₄	42 vaccinations (dont 28 avaient déjà été vaccinées)
<u>SERIE G</u> ₄	48 vaccinations (dont 29 avaient déjà été vaccinées)
<u>SERIE M</u>	29 vaccinations
<u>SERIE B</u>	44 vaccinations
<u>SERIE A</u>	Série témoin : 39 sujets non vaccinés initialement.

Il y a donc eu 268 sujets sous surveillance, et l'on put examiner 264 couples de sérum.

...

Sur ces 268 sujets : 229 vaccinations (dont 121 déjà vaccinés)

39 témoins

Pour toutes les séries (sauf la série A témoin), il y a eu 1 injection vaccinale avec première prise de sang, et 21 jours après, deuxième prise de sang.

Pour la série A, 1 injection vaccinale a été faite lors de la deuxième prise de sang.

Les réactions sérologiques ont été faites d'une part pour montrer l'apparition des anticorps, d'autre part, pour apprécier la persistance éventuelle d'une protection après la première vaccination (1967).

Il y a donc eu :

- pour tous les sujets, un titrage des IHA pour les souches $A_2/65$ et B/66 avant et après vaccination, une étude des FC pour les antigènes solubles A_2 et B, utile pour apprécier une infection fortuite par virus sauvage.
- pour 91 sujets dont 49 de la série E_1 , et 41 des séries F_4 et G_4 , une étude parallèle des réponses en IHA pour les virus $A_2/63$, $A_2/65$, B/58, B/66, avant et après la première et la deuxième vaccination.
- pour 43 sujets de la série B et 27 sujets de la série M (70 au total) une mesure des anticorps neutralisants sur culture, avant et après vaccination.

...

3. Réactions cliniques à la vaccination

En résumé, celle-ci s'accompagne d'une légère rougeur au point d'injection, quelquefois avec une induration assez vaste.

On a noté 2 fois une discrète réaction thermique, enfin 2 fois un eczéma a pu être ravivé, mais dans un cas il s'agissait d'un sujet en mauvais état (néoplasme de l'estomac).

Aucune de ces réactions n'a eu de gravité clinique, d'évolution grave, et n'a entraîné de thérapeutique prolongée.

4. Protection clinique apportée par le vaccin

- Une cause d'erreur pouvait être éliminée : il n'y avait pas d'épidémie en cours dans les services sous surveillance.
- Toute malade suspecte de grippe (température élevée même brièvement, et scène clinique respiratoire, ne fut-ce qu'un encombrement des voies aériennes supérieures) était alors l'objet d'une sérologie précoce et d'une sérologie tardive, à la recherche de la grippe par réaction de FC pour la grippe A et B (et de sérologie pour agent Eaton, myxovirus para-influenzae, ornithose, adenovirus).

La surveillance a été exercée du 25.X.67 au 7.III.68. La grippe a été soupçonnée 55 fois chez 268 sujets et on peut fractionner cette information, pour les vaccinés : 51 suspicions sur 229 sujets ; pour la série témoin : 4 suspicions pour 39 sujets.

Sur ces 55 suspicions, il y a eu 2 gripes certaines, et très probables 4 fois (1 chez les vaccinés).

...

L'ensemble de cette étude prouve donc que, pendant le temps de l'expérimentation, il n'y a pas eu d'épidémies dans les services considérés, et on doit admettre en fonction des réactions de fixation du complément qu'il y a eu 2 gripes sur les 268 malades. Il y a donc eu une excellente protection clinique.

5. Etude des résultats sérologiques

- Anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination

A₂/65 : sur les 2 tableaux suivants, on peut voir qu'il y a eu une augmentation de 2 X des anticorps chez 80,5 % des 229 vaccinés, alors que la série témoin ne révèle que 2,5 % ce qui est dans les limites de l'erreur expérimentale.

L'injection vaccinale a fait passer la moyenne géométrique du 1/48e au 1/285e, moyenne qui, au contraire, est restée inchangée chez les témoins.

L'étude de l'immunité montre que le pourcentage a augmenté de 24 à 75 pour 100, alors qu'il est resté stable au niveau de 18 % dans la série témoin. Il est à noter que le nombre de sujets immuns avant vaccination est, dans l'ensemble, supérieur pour les 3 séries E₁, F₄ et G₄, qui avaient subi une vaccination préalable 9 mois auparavant.

B/66 : Les résultats d'ensemble paraissent moins favorables que pour le virus A₂. Ceci peut avoir plusieurs origines :

- moindre antigénicité de la souche B,
- endémicité plus faible du virus B, d'où, dans la population, un état immunitaire de base inférieur avec ce virus,

...

ANTICORPS IHA AVANT ET APRES VACCINATION

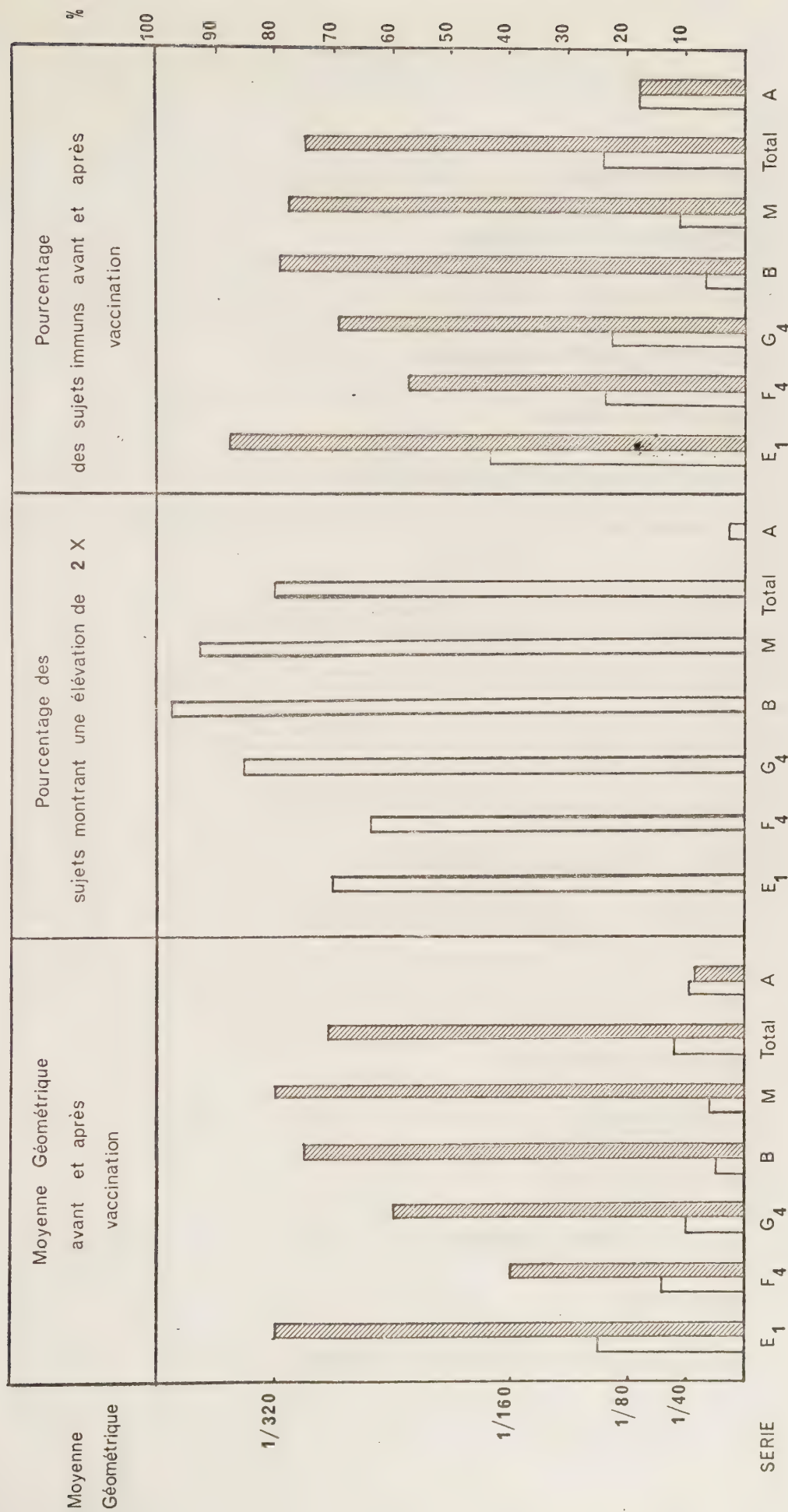
SERIE	A ₂ /PB/65				B/PB/66			
	Moyenne Géométrique		% Immunité		Moyenne Géométrique		% Immunité	
	2 X		2 X		2 X		2 X	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
E ₁								
46	1/100	1/320	28	57			8	49
66 sujets	70,5 %		43 %	87,5 %	1/14	1/150	12 %	75 %
F ₄								
27	1/56	1/160	10	24	<1/10	1/43	4	16
42 sujets	64 %		23,5 %	57 %			9,5 %	38 %
G ₄								
41	1/40	1/240	11	33	1/14	1/100	9	28
48 sujets	85 %		22,5 %	68,5 %			18,5 %	58 %
B								
43	1/20	1/300	3	35	<1/10	1/70	2	24
44 sujets	97,5 %		6,5 %	79,5 %			4,5 %	54 %
M								
25	1/23	1/320	3	21	<1/10	1/53	0	14
29 sujets	92,5 %		11 %	77,5 %			0 %	51 %

SÉRIE	A ₂ /PB/65				B/PB/66			
	Moyenne Géométrique		% Immunité		Moyenne Géométrique		% Immunité	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
TOTAL	182		55	170			23	133
229 sujets	1/48	1/285	24	75	<1/10	1/80	10	58,5
A	1		7	7			2	1
TEMOIN	1/36	1/35			<1/10	<1/10		
39 sujets	2,5		18	18			5	2,5

ANTICORPS IHA AVANT ET APRES VACCINATION

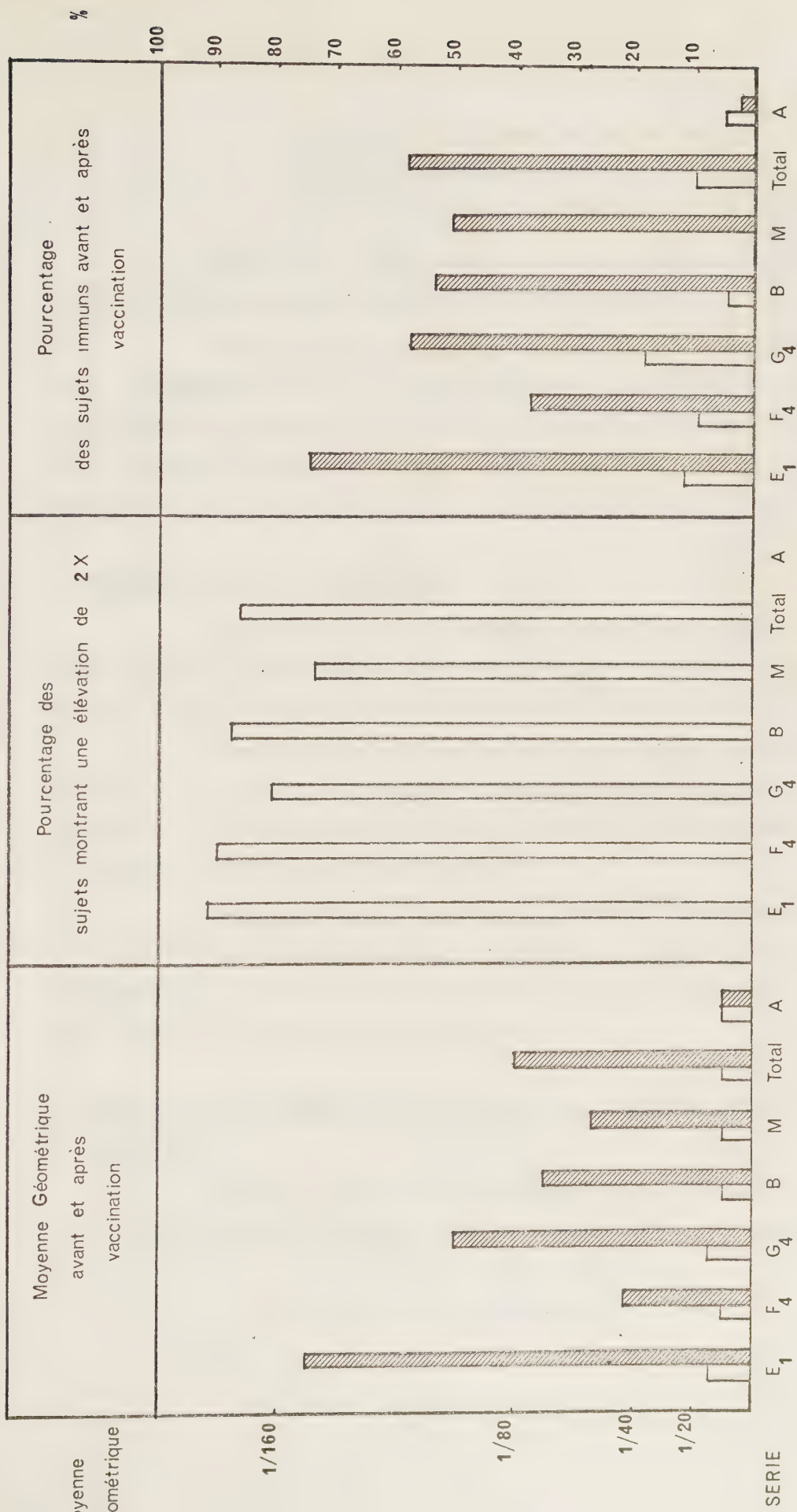
Suite

Diagramme des Résultats Avant et Après Vaccination - I H A - A₂/65



NOMBRE 66 42 48 44 29 268 39

Diagramme des Résultats Avant et Après Vaccination - I H A - B/66



NOMBRE 66 42 48 44 29 268 39

-réactions de laboratoire moins sensible, dans les conditions utilisées et incapables, de ce fait, de révéler des variations faibles du taux des anticorps.

Cependant, jugée selon les mêmes critères que pour la souche A₂, l'action antigénique n'est pas négligeable.

Alors que dans la série témoin, il n'y a eu aucune variation, l'augmentation du taux des anticorps s'est traduite chez 86,5 %, la moyenne est passée d'un chiffre inférieur au 1/10e au taux de 1/80e. Le pourcentage des sujets immuns jugé à un taux de 1/80 a augmenté de 10 à 58,5 %.

- Anticorps fixant le complément

Leur mesure avec l'antigène soluble avait pour but la surveillance d'une épidémie éventuelle de grippe sauvage dont l'action aurait pu interférer avec les résultats de la vaccination.

Toutes les réactions ont été négatives, ce qui est confirmé par l'observation clinique (absence de tout syndrome grippal au moment de la vaccination) et par la stabilité du taux des anticorps dans le groupe témoin : série A.

Quelques sujets montrent de faibles variations du type 0/8 ou 0/16. Ces variations sont trop étroites pour avoir une valeur diagnostique et peuvent être attribuées à la persistance d'antigène viral dans l'antigène soluble utilisé.

- Evolution de l'immunité avant et après la première et la deuxième vaccination

Pour 91 sujets dont 49 appartiennent à la série E₁ et 42 aux séries F₄ et G₄, nous avons pu étudier sur 4 sérums,

...

l'évolution des taux d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination pour les souches $A_2/63$ et B/58 qui entraient dans la composition du premier vaccin et pour les souches $A_2/65$ et B/66 qui entrent dans la formule actuelle.

Le but de cette étude était d'apprécier :

- la parenté des souches
- la persistance des anticorps après vaccination
- l'effet de rappel éventuel d'une nouvelle injection vaccinale.

Pour les virus A_2

L'analyse des résultats démontre la parenté très étroite entre les 2 souches $A_2/63$ et $A_2/65$, la disparition progressive des anticorps 9 mois après la première vaccination, la deuxième injection n'ayant qu'un effet de rappel moyen permettant de retrouver la répartition observée après la première vaccination.

Il est à noter cependant que l'effet de rappel est légèrement supérieur pour le deuxième virus injecté : $A_2/65$ (voir tableau suivant).

Pour les virus B

L'analyse des résultats montre une différence antigénique assez nette entre les souches B/58 et B/66. Les anticorps pour B/58 paraissent stables et subissent peu l'effet de rappel, par contre la réponse vaccinale à la deuxième injection est particulièrement marquée pour B/66.

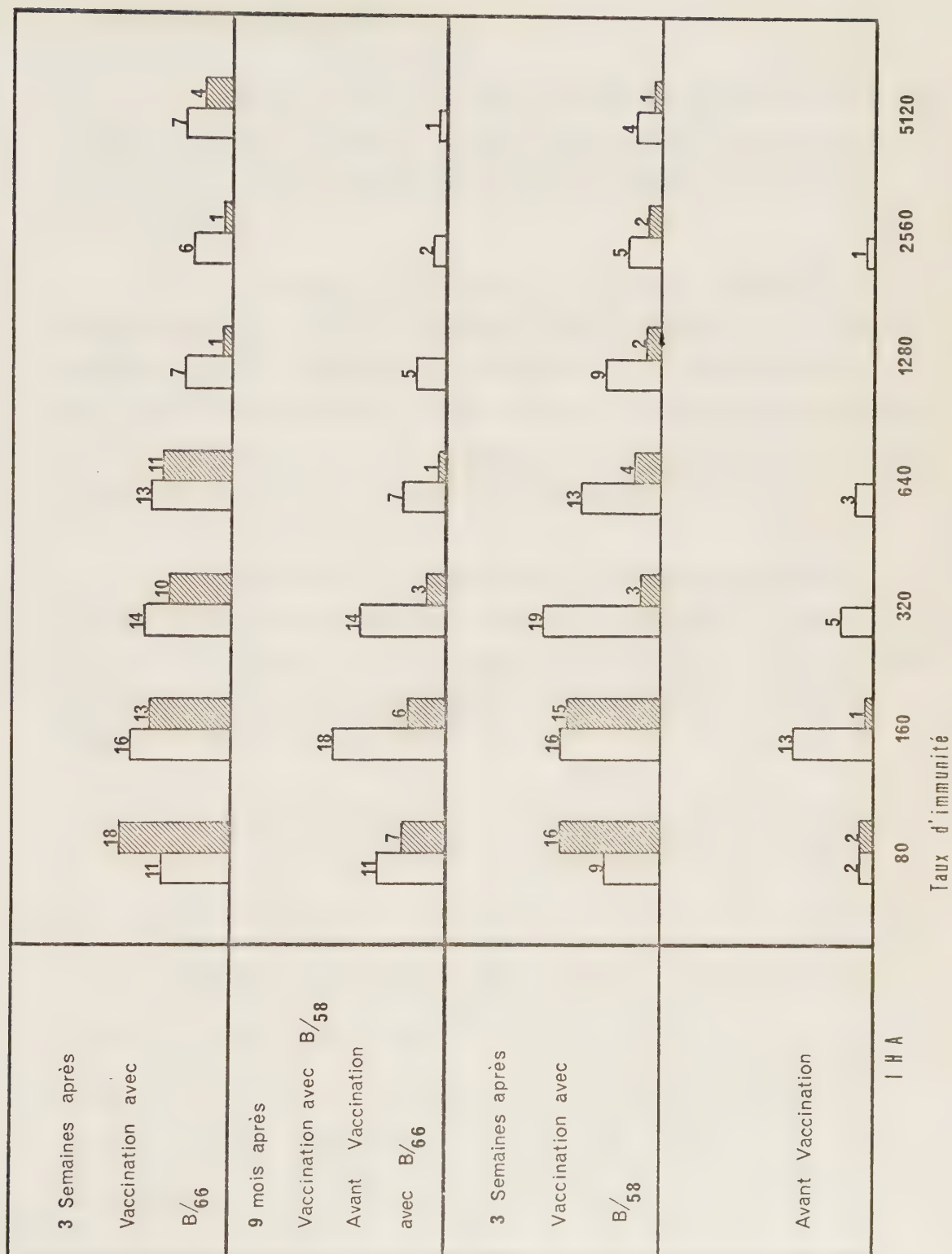
...

REPARTITION DES IHA POUR A₂/63 ET A₂/65



Ne sont considérés ici que les sujets immuns, c'est-à-dire ayant des taux égaux ou supérieurs à 1 / 160

REPARTITION DES IHA POUR B/58 ET B/66



- Anticorps neutralisants

Ils ont été titrés par la technique d'hémadsorbtion sur cellules rénales de singes. Le test a été réalisé pour les virus A₂/65 et B/66 sur 70 couples de sérum (43 sujets de la série B, 27 de la série M).

En prenant un facteur de 10 pour la comparaison des valeurs absolues entre les anticorps neutralisants et les anticorps inhibiteurs, on a constaté qu'il existe (si la superposition n'est pas exacte) une corrélation nette entre les deux modes de titrage.

Cependant la séro-neutralisation semble mieux mettre en évidence l'immunité de base de la population.

L'analyse des résultats pour les deux paramètres : moyenne géométrique et pourcentage d'immunité (voir tableau suivant) montre l'excellente réponse en anticorps neutralisants après vaccination, réponse nettement supérieure, en particulier pour B/66, à celle révélée par les IHA.

	Moyenne géométrique				Pourcentage d'immunité			
	IHA		SN		IHA		SN	
	Avant Vacc.	Après Vacc.	Avant Vacc.	Après Vacc.	Avant Vacc.	Après Vacc.	Avant Vacc.	Après Vacc.
A ₂ /65	1/20	1/320	< 1/8	1/58	6/70	56/70	16/70	65/70
					8,5 %	80 %	22,5%	92,5%
B /66	< 1/10	1/68	< 1/8	1/17	2/70	38/70	11/70	54/70
					2,5 %	54 %	15,5%	77 %

...

- Conclusions

Le vaccin est très bien toléré.

"Du point de vue clinique : dans deux cas, et chez des vaccinés, la grippe a été prouvée par la réaction de fixation de complément. Sur 5 mois et 268 sujets, il y a eu 2 grippes prouvées.

Le fait qu'il n'y ait pas eu de diffusion de l'infection prouve la qualité de la protection assurée.

Résultats sérologiques :

---- En ce qui concerne l'IHA, après vaccin A₂/65, on constate que le pourcentage des sujets immuns est passé de 24 à 75 %, alors qu'il est resté stable à 18 %, dans la série témoin.

En ce qui concerne la valeur antigénique croisée des 2 vaccins on constate que les anticorps IHA (virus A₂/63) montent à 85,5 % après vaccin A₂/63, à 50 % après vaccin A₂/65.

---- En ce qui concerne les anticorps IHA A₂/65, ils montent à 79,5 % après vaccin A₂/63, et à 72,5 % après vaccin A₂/65.

Comme il était donc logique de prévoir, le vaccin élève la valeur antigénique en rapport avec son propre groupe de virus, mais cependant A₂/63 semble plus antigénique que A₂/65.

Les mêmes comparaisons ont été faites pour B/58 et B/66 : Après B/66 la réponse est moins bonne en IHA que pour A₂/65 ; cependant, si 10 % des sujets étaient immuns avant vaccination, 58,5 % l'étaient après. Par contre dans la comparaison B/58 et B/66 la réponse était meilleure avec B/66.

...

----- En ce qui concerne les anticorps FC : la vaccination n'apporte guère de modifications dans les taux. Cette étude a donc surtout un intérêt pour la surveillance de l'infection par le virus sauvage en cours d'expérimentation.

----- En ce qui concerne les anticorps neutralisants sur culture de tissu : comme dans l'étude précédente, il y a eu augmentation pour A₂ et plus faible pour B. Cependant il y a une excellente réponse en anticorps neutralisants après vaccination et pour B/66, la réponse est nettement plus satisfaisante que celle révélée par les IHA. L'immunité de base serait mieux révélée par cette réaction que par IHA.

Les deux vaccins A₂/63 et A₂/65 sont donc très voisins au point de vue antigénique, la deuxième injection vaccinale a eu un effet de rappel aussi bien pour A que pour B.

L'essai clinique confirme donc la valeur préventive de cette double vaccination par vaccin inactivé.

Les milieux à protéger peuvent l'être de façon systématique.

La répétition des vaccins est souhaitable."

CONSIDERATIONS D'ENSEMBLE

La place importante qu'occupe la grippe en pathologie infectieuse, les répercussions qu'ont ses poussées endémo-épidémiques dans les activités économiques d'un pays justifient à l'évidence l'intérêt pris par la prévention vaccinale de cette infection.

1. - Les difficultés pratiques de la vaccination

A. Elles relèvent tout d'abord de la plasticité des virus grippaux. En ce domaine, les variations antigéniques sont toujours très difficiles à prévoir. L'amplitude de ces variations est parfois telle qu'un vaccin précédemment stocké peut être d'une efficacité très relative et même nulle.

B. Il s'ensuit que le stockage préalable des vaccins risque d'être une mesure inutile pour lutter contre la survenue d'une forte endémie.

C. Enfin, on ne peut passer sous silence le coût relativement élevé de la fabrication d'un tel vaccin.

2. - Principes généraux de la vaccination anti-grippale

A. Dans l'état actuel des connaissances, la seule méthode réellement applicable paraît être l'immunisation avec un virus inactivé.

...

B. Le vaccin utilisé doit contenir un antigène le plus proche possible de celui du virus grippal en cause.

Les vaccins monovalents contenant cet antigène se sont montrés, à l'usage, les plus efficaces. Mais les vaccins polyvalents assurent aussi une solide prévention.

C. Les variations antigéniques auxquelles nous avons déjà fait allusion sont heureusement assez vite repérées grâce à la répartition mondiale d'un véritable réseau de surveillance que réalise l'ensemble des Centres spécialisés dans l'étude de la grippe. Le Centre Mondial, affilié à l'OMS, dispose actuellement d'environ 80 Centres Nationaux répartis sur le globe, coordonnés par deux Centres Internationaux (en Angleterre et aux U.S.A.), et ses laboratoires ont pour tâches principales la surveillance constante de cette infection à travers le monde, l'identification rapide des variantes antigéniques et des sous-types nouveaux, ainsi que la diffusion des informations virologiques et épidémiologiques. Il est clair que, plus les ramifications de cet organisme seront nombreuses et puissantes, plus son travail de dépistage sera efficace en rendant possible une adaptation exacte et prompte du vaccin au virus qu'il doit combattre.

D. L'immunité conférée par le vaccin débute environ quinze jours après la vaccination et ne persiste que 6 à 9 mois. Elle peut être ensuite renforcée par une injection de rappel.

Il semble d'ailleurs (on l'a vu dans l'étude française) et pour justifier encore ce rappel, qu'il existe des réponses immunitaires croisées non négligeables entre différents sous-types d'une même souche.

...

3.- Les indications de la vaccination

A. La vaccination antigrippale s'adresse, en premier lieu, aux sujets "fragiles" pour lesquels on peut redouter des complications lors de la survenue de la grippe :

a. les sujets fragilisés par une affection préexistante et tout spécialement ceux qui souffrent d'une affection broncho-pulmonaire chronique (bronchitiques chroniques, asthmatiques, emphysémateux, etc.)

Entrent également dans cette catégorie certains cardiaques à condition toutefois que la cardiopathie ne soit pas décompensée.

b. les vieillards, du moins ceux qui peuvent présenter l'une des tares précédentes et, là encore, plus précisément, les vieillards atteints d'insuffisance pulmonaire chronique.

c. parmi les enfants, ceux qui sont également débilités par une quelconque affection au long cours.

d. beaucoup d'auteurs aujourd'hui préconisent la vaccination chez la femme enceinte en raison des risques d'avortement que peut faire courir la grippe lorsqu'elle prend une allure grave.

B. La vaccination des sujets sains et actifs, autrement dit la vaccination sur une plus large échelle, est encore très discutée. Il est naturellement impératif, lorsque l'on prévoit l'éclosion d'une forte endémie, a fortiori d'une épidémie, de vacciner les sujets dont les professions interviennent de façon majeure dans la vie économique, quotidienne d'un pays.

La vaccination de l'ensemble d'une population ne saurait se concevoir que lors des grandes pandémies grippales.

...

4. - Les modalités de la vaccination

Elle consiste en une injection sous-cutanée de 1 millilitre chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans - de 0,1 millilitre par année d'âge chez l'enfant entre 4 et 10 ans. Pour les enfants de moins de 4 ans, il paraît préférable de faire deux injections de 0,1 millilitre par année d'âge, avec un intervalle de une à deux semaines.

5. - Les contre-indications

Si le vaccin anti-grippal est habituellement bien toléré, certains états pathologiques constituent néanmoins une contre-indication absolue, en particulier les diverses formes d'insuffisance rénale et les cardiopathies décompensées, sur lesquelles nous avons déjà insisté.

Il est également indispensable, avant d'entreprendre la vaccination, d'interroger chacun sur une allergie éventuelle aux protéines d'oeuf, à la viande et aux antibiotiques. Lorsqu'on soupçonne une telle éventualité, il devient nécessaire de tester préalablement la sensibilité du sujet en injectant 1/10^e de centimètre cube de vaccin par voie intra-dermique. On peut aussi recourir à la méthode de Besredka.

CONCLUSIONS

x x x
x

Nous avons tenté dans cette étude de préciser l'intérêt de la vaccination anti-grippale, ses difficultés et ses applications. Après avoir indiqué la place qu'occupe la grippe dans la pathologie contemporaine sur les deux plans de l'individu et de la collectivité et rappelé les particularités antigéniques et épidémiologiques des virus grippaux, nous avons passé rapidement en revue les moyens de lutte dont nous disposons pour nous attacher plus particulièrement à la vaccination préventive au moyen de virus inactivés.

Nous appuyant sur plusieurs études étrangères et françaises, et principalement celles, récentes et complètes, du professeur Agrégé Riffat, à St Etienne, nous pensons que cette prévention donne des résultats intéressants.

De l'analyse de ces travaux, il ressort que :

1. la vaccination est dans l'ensemble bien tolérée
2. sur le plan clinique, elle assure une protection indiscutable

C'est ainsi qu'à St Etienne où 230 sujets furent vaccinés, il y eut 34 suspicions de gripes dans les semaines précédant la vaccination (dont 18 étaient très vraisemblables) alors

....

qu'après celle-ci, aucun nouveau cas ne fut observé.

Dans le même milieu, l'année suivante, on constata seulement 2 cas de grippe sur 268 vaccinés.

Plus généralement la protection peut être estimée à 70-75 %.

3. sur le plan sérologique, la vaccination entraîne une augmentation notable des anticorps inhibant l'hémagglutination.

A St Etienne, en 1967, pour le virus A₂/Ned/63, 38 % des sujets avaient un taux au 1/160° avant vaccination, 91 % après vaccination.

Pour le virus B/Johann/58, 17,5 % avaient un taux au 1/80° avant vaccination, 76 % après vaccination.

Les anticorps fixant le complément s'élèvent plus modérément après vaccination, mais ce fait ne semble pas correspondre à une absence d'immunisation, car ces anticorps témoignent plus de l'infection virale que de la prévention contre le virus.

L'augmentation, après vaccination, du taux des anticorps neutralisants sur culture de tissu est variable selon la souche (nette pour A₂, plus faible pour B). Les anticorps sont d'apparition lente et restent longtemps présents.

...

Les bons résultats de cette prévention sont malheureusement tempérés par les difficultés inhérentes à la grande "plasticité" du virus grippal ; les variations peu prévisibles de sa structure antigénique expliquent l'impossibilité d'avoir à sa disposition un vaccin toujours valable, et d'en stocker des quantités importantes.

Les obstacles ne doivent cependant pas faire oublier les indications que conserve la vaccination préventive, effectuée avec une suspension de virus inactivés, dont la constitution antigénique doit être aussi proche que possible du virus responsable de l'épidémie.

Cette vaccination doit viser à protéger certaines catégories de sujets particulièrement fragiles : sujets ou enfants, débilités par une affection chronique pré-existante, en particulier broncho pulmonaire, mais aussi femmes enceintes pour beaucoup d'auteurs.

La vaccination des individus sains est encore très discutée. Cependant, devant la survenue d'une forte endémie ou d'une épidémie, il apparaît indispensable d'entreprendre la vaccination des sujets dont les professions interviennent de façon majeure dans la vie du pays.

...

Certains états pathologiques constituent une contre-indication absolue à la vaccination : insuffisance rénale, cardiopathies décompensées. Enfin la recherche d'une allergie éventuelle aux protéines d'oeuf, à la viande et aux antibiotiques ne doit jamais être négligée.

x xxx x

x

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

Vu

le Doyen

Georges BRONET

Vu

le Président de Thèse

R. BASTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. G. CATEIGNE
"Les virus grippaux et autres virus, agents des infections
des voies respiratoires supérieures"
Moniteur des Pharmacies
11.XII.65, n° 703, p 2309-2317
2. G. CATEIGNE
"La vaccination antigrippale"
Gazette médicale de France"
2.X.65, p 3479-3486
3. G.H. WERNER
"Les gripes et leur virus"
Moniteur des Pharmacies
9.XII.67, n° 807, p 2295-2307
4. P. DEBRAY-MELEKIAN
"La grippe"
E.M.C. (Maladies Infectieuses)
5. J.C. MAC DONALD
"La grippe au Canada"
Canadian Medicine Associat. Journal
2.IX.67, Vol. 97, p 522-527
6. J. GREGOIRE
"La vaccination antigrippale"
Thérapie
1967, Vol. 16, p 214,-222
7. A.N. SLEPUSHKIN, T.K. BOBYLEVA et coll.
"Estimation de l'efficacité des vaccinations à grande échelle
contre la grippe en URSS"
Journal de Microb. Epidém. et Immunologie
1966, 43, n° 8, p 52-59

...

8. D. IKIC, M. JUNG et Coll.
"Etude sur la valeur protectrice du vaccin grippal vivant, en Croatie et Slovénie, pendant l'épidémie de 1964"
Radovi Immunoloskog Zadova
1966, Vol. V et VI, p 1-18
9. C.J. FORTUIN, G.C. SOETERS, A. VAN BEEK
"Le vaccin grippal inactivé dans une entreprise industrielle"
British Medic. Journal
14.IV.62, Vol. 1, p 1032-1045.
10. H.L. MOFFET et coll.
Epidémie de grippe A2 parmi des enfants immunisés
J.A.M.A.
30.XI.64, p 70-74
11. H.G. PEREIRA
"Le Centre Mondial de la Grippe"
Bulletin O.M.S.
1967, Vol. 21, n° 10, p 458-460.
12. "Préparation et emploi des vaccins antigrippaux inactivés"
Bulletin O.M.S.
1966, Vol. 35, n° 5, p 775-777
13. "Rapport sur la vaccination contre la grippe"...
Société Philip/Italie (Service Médical)
27.VII.65 - Non publié
14. "Efficacité de la vaccination antigrippale"...
Société Fiat/Turin (Service Médical)
9.XI.65 - Non publié

x x x

